

Aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. Meta Alexander

Vergleich zwischen der Thromboplastinzeit und den Faktoren II, V, und VII im Vitamin K-Test bei akuter Hepatitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Matthias Dörre
aus Osnabrück

1977
—

Aus der Medizinischen Klinik der Freien Universität Berlin
im Klinikum Westend
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. med. Meta Alexander

Vergleich zwischen der Thromboplastinzeit und den Faktoren II, V, und VII im Vitamin K-Test bei akuter Hepatitis



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehemaligen Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Matthias Dörre
aus Osnabrück

Referent: Professor Dr. med. Meta Alexander

Korreferent: Professor Dr. med. H. Brücher



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 20. September 1977

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Problemstellung	4
2. Literaturübersicht	6
3. Material und Methode	8
4. Untersuchungsergebnisse	13
4.1. Alters- u. Geschlechtsverteilung	13
4.2. Krankheitsdauer u. Klinikaufenthalt	13
4.3. Stuhlfarbe	14
4.4. Harnurobilinogen	14
4.5. Allgemeine laborchemische Werte	15
4.6. Gerinnungsfaktoren im Vitamin K-Test	19
5. Diskussion der Ergebnisse und Schlußfolgerung an Hand der Literatur	32
6. Zusammenfassung	40
7. Literaturnachweis	42

1. Problemstellung

In der Differentialdiagnose zwischen Leberparenchymschaden und Verschlaußikterus kommt dem Vitamin K-Test eine unumstrittene Bedeutung zu.

Da die biologische Aktivität von Vitamin K mit der Produktion der Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber in Verbindung steht, führt ein Vitamin K-Mangel zu einer Verminderung dieser 'Prothrombin-Komplex'-Faktoren. Ursachen für einen Vitamin K-Mangel bestehen einmal in Störungen der Resorption wie bei Galleabflußstörungen durch einen Stein, sodaß die Aufnahme von Fetten und fettlöslichen Vitaminen, darunter auch von Vitamin K gehemmt wird, ferner Schleimhautatrophie bei langdauernden Magen-Darm-Erkrankungen und Störungen des Lymphabflusses als Transportweg für Vitamin K, aber auch bei Beeinträchtigung der Verwertung des Vitamin K, wie bei einer Leberzellschädigung zu beobachten ist.

Im Vitamin K-Test wird durch parenterale Zufuhr von Vitamin K geprüft, ob die Verminderung der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren auf eine Verwertungsstörung dieses Vitamins, wie sie beim Leberzellschaden vorgefunden wird, oder auf einen Mangel dieses Vitamins als Folge einer Resorptionsstörung wie beim Verschlaußikterus zurückzuführen ist.

Für einen Verschlaußikterus spricht das progressive Absinken des Faktor VII und etwas verzögert im Lauf der 2. bis 5. Woche der Gelbsucht des Faktor II. Der Vitamin K unabhängige Faktor V weist gleichzeitig hohe Werte auf, solange nicht gerade ein signifikanter Zellschaden vorliegt. Im Vitamin K-Test erfolgt ein Anstieg der erniedrigten Absolutwerte um mindestens 30%, bei Ausgangswerten beider Faktoren über 40% oft auch auf Normalwerte.

Eine leichte Hepatitis ist anzunehmen, wenn keine oder eine nur unwesentliche Gerinnungsstörung vorliegt.

Typisch für eine schwere Hepatitis ist schon im Anfangsstadium des Ikterus eine parallele Verminderung von Faktor II und VII, die im Initialstadium nur gering auf Vitamin K an-

spricht. Gleichzeitig finden sich verminderte Werte für Faktor V. Eine stärkere Reaktion auf Vitamin K kann während des Abklingens und bei Hepatitis mit cholestatischem Einschlag beobachtet werden.

Anstelle der aufwendigen Bestimmung der einzelnen in ihrer Synthese vom Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren bedient sich die Klinik routinediagnostisch am weitesten gebräuchlich der Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick, eines Globaltestes, mit dem die Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X erfaßt werden. Obwohl sich unter diesen Gerinnungsfaktoren drei Vitamin K abhängige Faktoren (Prothrombin, Faktor VII und X) befinden, und diese Methode auch auf einen Vitamin K-Mangel anspricht, gilt sie doch als relativ grob und wenig spezifisch.

In dieser Arbeit sollte am Beispiel akuter Virushepatitiden unterschiedlicher Schwere versucht werden, neben der Bewertung anderer laborchemischer Angaben durch eine Gegenüberstellung der Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick und der isolierten Bestimmung der Gerinnungsfaktoren II, V und VII im Vitamin K-Test über Spezifität und diagnostischen Wert dieser Methoden auszusagen. Es sollte auch geprüft werden, ob die isolierte Bestimmung der Absolutwerte der Vitamin K abhängigen Faktoren II und VII eine bessere Aussage über den Grad der Hepatitisschwere erlaubt als die Durchführung des Globaltestes.

2. Literaturübersicht

Dam entdeckte 1935 das Vitamin K und postulierte nach Abschluß eigener Untersuchungen, daß es für die Synthese der Gerinnungsfaktoren in der Leber notwendig sei.

1940 gab Koller den Vitamin K-Test als differentialdiagnostisches Verfahren zur Unterscheidung eines Leberparenchymschadens von einem Verschlußikterus an.

Zahlreiche Untersuchungen haben bewiesen, daß die Leber der Ursprungsort der Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, IX und X ist (Roberts u. Mitarb.). Unter diesen Faktoren sind die Faktoren II, VII, IX und X in ihrer Synthese Vitamin K abhängig (Hafter, Kazmir u. Mitarb., Olson u. Mitarb., Smith u. Mitarb., Witte). Wie das Vitamin K an der Synthese dieser Faktoren beteiligt ist, ist bis heute noch unbekannt (Roberts u. Mitarb.).

Über das Verhalten der Gerinnungsfaktoren bei Leberparenchymerkrankungen werden in der Literatur unterschiedliche Meinungen vertreten.

Während zahlreiche Autoren beschreiben, daß zuerst der Faktor VII gefolgt vom Faktor II und X erniedrigt ist (Demling, Hafter, Jürgens, Roberts u. Mitarb., Witte, Witte u. Dirnberger), beobachtete Pestalozzi eine parallele Verminderung der Faktoren II und VII.

Untersuchungen von Forell u. Koller, Kopp u. Gerhartz zeigten dagegen, daß der Faktor II bei akuter Virushepatitis empfindlicher reagiert als der Faktor VII, während Hafter angibt, daß der Faktor II zusammen mit Faktor IX und X nur bei schwerer und länger andauernder Hepatitis erniedrigt ist.

Die Aktivität des Faktor V ist in der Regel nicht gestört (Broicher u. Mitarb., Witte). Ihm kommt nach Auffassung von Mammen, Pestalozzi, Walls u. Mitarb. eine besondere Bedeutung für die Prognose schwerer Lebererkrankungen zu, da er nur bei hochgradigem Parenchymschaden absinkt.

Für einen differentialdiagnostisch verwertbaren Vitamin K-Test macht Pestalozzi deutlich erniedrigte Ausgangswerte der in ihrer Synthese vom Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren zur Bedingung, d.h. Faktor VII 40% und darunter.

Nach Witte können bei der akuten Hepatitis signifikante Anstiege von Faktor II und VII nach Vitamin K-Gabe nur in der Initialphase und bei abklingendem Ikterus gesehen werden, während auf dem Höhepunkt der Erkrankung nach Vitamin K-Gabe im allgemeinen keine gerichtete Änderung der verminderten Gerinnungswerte zu beobachten sind.

Pestalozzi und Wildhirt zeigen bei leichter Hepatitis keine oder nur unwesentliche Gerinnungsstörung, die sich spontan oder unter Vitamin K normalisiert. In dem Initialstadium der schweren Hepatitis soll keine Ansprechbarkeit auf Vitamin K sein, zumindest kein Anstieg über 20%, der kaum Normalwerte erreicht.

Wildhirt fand bei Hepatitis mit cholestatischem Einschlag sehr tiefe Quick-Werte, die im Vitamin K-Test fast zum Normalwert anstiegen.

3. Material und Methode

Aus dem Gesamtpatientengut der Infektionsabteilung der Inneren Medizin des Universitätsklinikum Westend Berlin wurden über den Zeitraum vom 1.1.1970 bis zum 15.10.1974 31 Patienten mit akuter Virushepatitis ausgewählt. Verifiziert wurde die Diagnose an Hand der Leberblindpunktion.

Die Einteilung in Hepatitis non B und B wurde an Hand des positiven Hepatitis B₅-Antigen-Nachweises bei der Hepatitis B vorgenommen.

Bei der Auswahl der Patienten wurden nur solche Krankheitsfälle berücksichtigt, deren Krankengeschichten fast vollständig Daten enthielten, die eine nachfolgende Aufteilung der Arbeit ermöglichten:

1. Alters- und Geschlechtsverteilung
2. Krankheitsdauer und Klinikaufenthalt
3. Stuhlfarbe
4. Harnurobilinogen
5. Korrelationen zwischen allgemeinen laborchemischen Werten und Hepatitisschweregrad gemessen am Gerinnungsindex
 - 5.1. Serumbilirubin
 - 5.2. Albumin
 - 5.3. SGPT (Serum-Glutamin-Pyruvat-Transaminase)
 - 5.4. De-Ritis-Quotient⁺
 - 5.5. Alkalische Serumphosphatase
6. Gerinnungsfaktoren im Vitamin K-Test
 - 6.1. Korrelationen zwischen TPZ, Faktor II, V und VII vor Vitamin K-Zufuhr
 - 6.2. Korrelationen zwischen TPZ, Faktor II, V und VII nach Vitamin K-Zufuhr
 - 6.3. Gerinnungsfaktoren im Vitamin K-Test und Schweregrad der Hepatitis gemessen am Gerinnungsindex
 - 6.4. Gerinnungsfaktoren im Vitamin K-Test und Schweregrad der Hepatitis gemessen an der SGPT-Aktivität

+) Der De-Ritis-Quotient ist definiert als das Verhältnis von SGOT zur SGPT und liegt im Normalserum bei 1,0. Bei der akuten Hepatitis soll eine vorwiegende Schädigung der cytoplasmatischen Strukturen und somit eine höhere Aktivität der SGPT vorliegen, die zu einem Absinken des Quotienten auf 0,6 bis 0,7 führt. Ein Anstieg des Quotienten über 1,0 soll auf eine nekrotisierende Form der Erkrankung schließen lassen.

Bestimmungsmethodik: Harnurobilinogen: Ugen-Test, Boehringer Mannheim GmbH; Serumbilirubin: Mikromethode nach Jendrassik; Elektrophorese: Celluloseacetat nach Grassmann u. Hannig; SGPT und SGOT: UV-Test, Biochemica-Test-Kombination GPT u. GOT, Boehringer Mannheim GmbH; Alkalische Serumphosphatase: nach Bessey-Lowry, Biochemica-Test-Kombination, Boehringer Mannheim GmbH; TPZ vor und nach Vitamin K-Gabe: Einphasenmethode nach Quick, Thromboplastin-Lösung der Firma Hoffmann-La Roche, Charge Nr. 6088-7080; Faktor II, V und VII vor und nach Vitamin K-Gabe: Einphasenmethode entsprechend Quick-Test.

Die Eintragung der Daten erfolgte gesondert für jeden Fall auf vorgedruckten Karteikarten. Vermerkt wurden in allen Fällen die laborchemischen Werte zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme, bzw. auch solche unter Berücksichtigung der seit Aufnahmetag vergangenen Zeit, die sich erst im Verlauf des stationären Aufenthaltes als Höchst- oder Tiefstwerte erwiesen. Auf die Rückseite der Karteikarten wurde jeweils der histologische Befund übertragen.

Um unter den 31 Patienten mit akuter Virushepatitis entsprechend der Erkrankungsschwere eine Klassifikation vornehmen zu können, wurde der Einteilung des Patientengutes der von Colombi u. Mitarb. gefundene Gerinnungsindex zu Grunde gelegt, der ein quantitativer Parameter der hepatocellulären Schädigung bei akuter Hepatitis ist.

Die Summe der Gerinnungsfaktoren II, V und VII, Gerinnungsindex genannt, erlaubt gestützt auf die Resultate der Leberbiopsie folgende Einteilung:

Gruppe mit leichtem Leberschaden: Einzelzellnekrosen und Nekrosen kleiner Gruppen von Leberparenchymzellen; Gerinnungsindex zwischen 250 und 300.

Gruppe mit mittelschwerem Leberschaden: Zentrale oder intermediär zonale Leberzellnekrosen bei intaktem Läppchenbau; Gerinnungsindex zwischen 150 und 250.

Gruppe mit schwerem Leberschaden: Bis in die Läppchenperipherie reichende, ausgedehnte Leberzell-

nekrosen mit teilweiser Zerstörung der Lappchenstruktur; Gerinnungsindex zwischen 70 und 150.

Als nachteilig für eine alleinige Verwendung des Gerinnungsindex als Grundlage für die Beurteilung der Gerinnungsfaktoren im Vitamin K-Test erweist sich die Tatsache, daß an seiner Zusammensetzung mit Ausnahme der Thromboplastinzeit die Faktoren II, V und VII beteiligt sind. Dies legt zwangsläufig die Abhängigkeit der genannten Faktoren zur Krankheitsschwere fest, obwohl bei isolierter Betrachtung des Gerinnungsindex in unterschiedlicher Höhe nicht hervorgeht, welcher der Gerinnungsfaktoren maßgeblich das Indexverhalten bei unterschiedlichem Leberschaden beeinflußt.

Trotz der beschriebenen Aussagekraft bezüglich des Leberzellschadens wurde daher beschlossen, die im Krankheitsverlauf ermittelten Höchstwerte für die SGPT als vergleichenden Parameter zur Untersuchung der Bewegungen der Gerinnungsgrößen im Vitamin K-Test heranzuziehen. Die Entscheidung fiel auf die SGPT wegen ihrer höheren Leberspezifität im Gegensatz zur SGOT, da erstere fast ausschließlich in der Leber zu finden ist, letztere auch in anderen Organen (Schön u. Wüst; Kronmal; Gmyrek u. Mitarb.).

Als mittlerer Schweregrad wurde der Bereich zwischen 401 und 1000 IE/ml SGPT definiert. Patienten mit niedrigeren Werten wurden der Gruppe mit leichter Hepatitis, mit Werten über 1000 IE/ml der Gruppe mit schwerer Hepatitis zugeordnet. Zur Ermittlung etwaiger Zusammenhänge zwischen den laborchemischen Daten und dem Schweregrad der Erkrankung wurde der Korrelationskoeffizient berechnet.

Im Rahmen der Blutgerinnungsanalyse wurde neben der Beziehung zum Schweregrad auch die Abhängigkeiten der vor und nach Vitamin K-Gabe ermittelten Gerinnungswerte zueinander an Hand des Korrelationskoeffizienten festgestellt.

Zur Sicherung signifikanter gerichteter Änderungen der Gerinnungsgrößen Thromboplastinzeit, Faktor II und VII im Vitamin K-Test erwies sich der Wilcoxon-Test als geeignet.

Anhang. Der Korrelationskoeffizient r ist die Maßzahl für den stochastischen Zusammenhang von zwei Merkmalen. Sein Wert kann zwischen -1 und $+1$ variieren.

Er nähert sich dem Wert Null, wenn die beiden Merkmale voneinander unabhängig sind und beträgt ± 1 , wenn die beiden Merkmale sich streng proportional zueinander verhalten, also der größtmögliche Zusammenhang zwischen beiden besteht.

$\bar{s}_r$ steht für die Standardabweichung des Korrelationskoeffizienten.

Der Wilcoxon-Test zählt zur Klasse der Rang-Vorzeichen-Teste bei nicht normalverteilten Differenzen, testet aber normalverteilte Differenzen fast ebenso scharf. Seine Effizienz liegt für große und kleine Stichprobenumfänge bei 95%.

Geprüft wird die Nullhypothese: Beide verbundenen Stichproben entstammen der gleichen Grundgesamtheit, d.h. die Verteilungsfunktionen sind gleich. Anders ausgedrückt besagt die Nullhypothese: Der Medianwert der Differenzen (d_i) gepaarter Beobachtungen ist gleich Null. Von Paaren mit gleichen Einzelwerten abgesehen, werden für die restlichen n Wertepaare die Differenzen $d_i = x_{i1} - x_{i2}$ gebildet und die absoluten Beträge ($|d_i|$) in eine ansteigende Rangordnung gebracht. Der kleinste erhält die Rangzahl 1, ..., und der größte die Rangzahl n . Bei gleichgroßen Beträgen werden mittlere Rangzahlen zugeteilt. Bei jeder Rangzahl wird vermerkt, ob die dazugehörige Differenz ein positives oder negatives Vorzeichen aufweist. Es wird die Summe der positiven und negativen Rangzahlen gebildet und als Testgröße die kleinere der beiden Rangsummen ($\bar{R}$) benutzt. Die Nullhypothese wird verworfen, wenn der berechnete $\bar{R}$ -Wert kleiner oder gleich dem kritischen Wert R der Tabelle ist, die zugleich eine Aussage über die Irrtums- und Signifikanzwahrscheinlichkeit des ermittelten Wertes macht.

In dieser Arbeit wurde bei Anwendung des Wilcoxon-Testes der einseitige Test bevorzugt, da mit diesem Test geprüft werden sollte, ob eine prozentuale, gerichtete Änderung der Gerinnungsfaktoren II, VII und der Thromboplastinzeit im Vitamin K-Test erfolgte. Wird der Gerinnungswert vor Vitamin K-Gabe mit π_0 , der entsprechende Wert 24 Stunden nach Vitamin K-Gabe

mit π bezeichnet, lautet bei einseitiger Fragestellung die Nullhypothese $\pi_0 = \pi$, die Alternativhypothese $\pi_0 < \pi$. War p kleiner als 0,05, so wurde der Unterschied als signifikant angesehen.

4. Untersuchungsergebnisse

4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die beobachtete Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten. Von den 31 Patienten waren 10 an Virushepatitis non B und 21 an Virushepatitis B erkrankt. Die Zahl der erkrankten Männer verhielt sich zur Zahl der erkrankten Frauen bei den an Hepatitis non B Erkrankten wie 1 zu 2

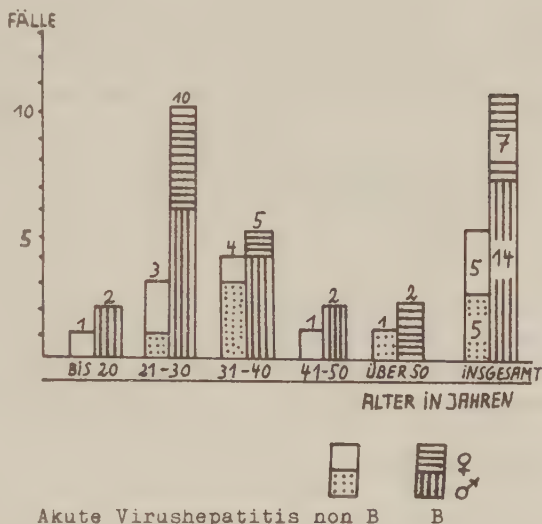


Abb.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

1, an Hepatitis B Erkrankten wie 2 zu 1. Bei der akuten Virushepatitis non B lag das Maximum der Erkrankung in der Altersgruppe zwischen 31 und 40 Jahren; dagegen bei der akuten Virushepatitis B zwischen 21 und 30 Jahren.

4.2. Krankheitsdauer und Klinikaufenthalt

Soweit anamnestisch eruierbar war als Krankheitsdauer der Beginn des Prodromalstadiums bis zur Entlassung aus der Klinik definiert. Der Beginn des Prodromalstadiums wurde versucht durch subjektive Angaben wie Auftreten von Abgeschlagenheit und Müdigkeit, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit und Aversion gegen Speisen, Völlegefühl, sowie Übelkeit, Erbrechen und Hautjucken festzulegen.

Für Patienten mit Virushepatitis non B schwankte die Krankheitsdauer zwischen 31 und 82 Tagen, für Patienten mit Virushepatitis B zwischen 37 und 178 Tagen.

Der Klinikaufenthalt wurde vom Krankheitshöhepunkt an gerechnet. Seine Dauer betrug unabhängig von einer Einteilung in Hepatitis non B und B zwischen 29 und 74 Tagen. Festgelegt war der Krankheitshöhepunkt durch den Tag, an dem die Transaminasen zum ersten Mal ein Maximum erreichten. Somit sollte vermieden werden, daß Patienten mit noch ansteigenden Transaminasenwerten mit Patienten mit bereits stagnierenden oder abfallenden Werten verglichen wurden.

4.3. Stuhlfarbe

Unabhängig von einer Einteilung in Virushepatitis non B oder B machten 20 von 31 Patienten Angaben über entfärbten Stuhl. Unzureichende Eintragungen in den Anamnesebögen und Krankenblättern lassen jedoch auf eine höhere Zahl schließen.

4.4. Harnurobilinogen

Eine Störung des Bilirubinstoffwechsels bei akuter Virushepatitis äußert sich u.a. in einer gesteigerten Ausscheidung von Urobilinogen über die Nieren.

Nach Einteilung der Patienten in Krankheitsgruppen mit leichter, mittelschwerer und schwerer Hepatitis gemessen am Gerinnungsindex wurde bei 6 von 11 Patienten mit leichter, bei 15 von 16 Patienten mit mittelschwerer Hepatitis z.Zt. der Klinikaufnahme, bzw. innerhalb der nachfolgenden acht Tage Urobilinogen im Harn nachgewiesen.

Unter Berücksichtigung der cholostatischen Komponente ergab sich für leichte Hepatitisserkrankungen: Positiver Urobilinnachweis bei 2 von 5 Fällen mit fehlender, bei 3 von 4 Fällen mit geringer cholostatischer Komponente und bei einem von 2 Krankheitsfällen mit ausgeprägter Cholostase.

In der Gruppe mit mittelschwerer Hepatitis bot ein Patient keine, 10 Patienten geringe und 5 Patienten eine ausgeprägte Cholostase. Mit Ausnahme eines Krankheitsfalles ohne Cholostase konnte in allen Fällen der positive Urobilinnachweis

weis geführt werden.

In der Patientengruppe mit schwerer Hepatitis fiel immer der Harnarobilinogennachweis positiv aus. Das histologische Bild war hier von einer ausgeprägten Cholestase beherrscht.

4.5. Korrelationen zwischen allgemeinen laborchemischen Werten und der Hepatitisschwere gemessen am Gerinnungsindex

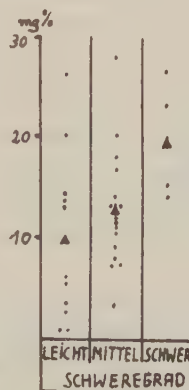
4.5.1. Serumbilirubin

Obwohl bei der akuten Hepatitis die Glukuronisierung des indirekten Bilirubin nicht wesentlich beeinträchtigt ist, verliert die Leberzelle die Fähigkeit Bilirubin zu binden, das so über die Disse'schen Räume in das Blut gelangt. Den Hauptanteil machte das direkte Bilirubin, auf dem Höhepunkt des Ikterus annähernd 76% des Gesamtbilirubin in beobachteten Fällen mit schwerer Hepatitis, 48% mit leichter und 52% mit mittelschwerer Hepatitis.

Z.Zt. der Klinikaufnahme konnte bei 13 von 31 Patienten der höchste Serumbilirubinwert ermittelt werden. Bei den übrigen 18 Patienten erreichte das Bilirubin im Mittel erst nach Ablauf der ersten Woche stationären Aufenthaltes und Ermittlung des Transaminasenhöchstwertes seinen Maximumwert.

Tab.3 im Anhang gibt einen Überblick über die Mittelwerte des Gesamtbilirubin bei entsprechender Krankheitschwere. Es wird deutlich, daß mit zunehmender Hepatitisschwere auch das Gesamtbilirubin im Blut im Mittel bis annähernd 20 mg% ansteigt.

Dennoch ließ sich nur eine schwache Korrelation zum Gerinnungsindex nachweisen ($r=0,499$; $\bar{r}=0,161$), sodaß allein auf Grund der Bilirubinwerte und der überdies starken Streuung dieser Werte in den einzelnen Krankheitsgruppen nicht auf das Ausmaß des Leberparenchymschadens geschlossen werden konnte (Abb.2).



▲ = $\bar{x}$

Abb.2 Bilirubin und Hepatitisschwere

4.5.2. Albumin

Veränderungen der Serumeiweißfraktionen können am genauesten durch die Elektrophorese bestimmt werden. Bei der akuten Hepatitis wäre als Ausdruck des Leberzellschadens eine Verminderung des Serumalbumins zu erwarten. 25 von 31 Patienten ließen im Verlauf ihres Klinikaufenthaltes keine Änderung der am Aufnahmetag bestimmten Albuminwerte erkennen. Bei den übrigen 6 Patienten konnte ein Minimumwert im Verlauf der ersten bis sechsten Woche nach Aufnahme ermittelt werden.

Entsprechend der langen Halbwertszeit von 26 Tagen zum Unterschied von den zellständigen Enzymen, die erst relativ spät eine Verminderung des Albumins bei Leberzellschaden manifest werden läßt, wurde nur bei 15 von 31 Patienten eine geringfügige Erniedrigung von maximal 6% dieser Serumeiweißfraktion beobachtet. Eine Korrelation zum Schweregrad der Hepatitis bestand daher nicht ($r=0,086$; $\bar{s}r=0,185$; Abb.3).

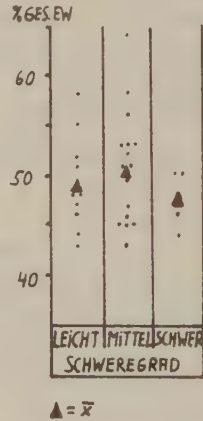


Abb.3 Albumin und Hepatitisschwere

4.5.3. SGPT = Serum-Glutamin-Pyruvat-Transaminase

Im Gegensatz zur mehr mitochondrial gebundenen SGOT (Serum-Glutamin-Oxalacetat-Transaminase) soll sich die mehr cytoplasmatisch gebundene SGPT durch eine höhere Leberspezifität ausweisen, da erstere auch in anderen Organen vorkommt.

Die SGPT-Höchstwerte, die in der Regel zeitlich mit den SGOT-Höchstwerten zusammenfielen und mit dem Zeitpunkt ihres ersten Auftretens den Krankheitshöhepunkt markierten, konnten bei 16 von 31 Patienten bereits am Aufnahmetag bestimmt werden. Bei den übrigen Patienten erreichte die SGPT ihren Höchstwert erst im Verlauf der nachfolgenden 14 Tage.

Die Einteilung der Hepatitispatienten in Krankheitsgruppen

unterschiedlicher Schwere an Hand der Gerinnungsfaktoren II, V und VII reflektierte zwar mit zunehmender Krankheitsschwere eine Aktivitätszunahme der GPT im Serum, doch lag der Mittelwert für Schwerkranke mit 663 IE/ml unter dem Wert von 694 IE/ml für mittelschwere Hepatitiskranke (Abb.4; Tab.3 im Anhang).

Ausser der Diskrepanz zwischen SGPT-Höchstwert und histologischem Befund fiel noch die unterschiedliche Normalisierungszeit dieses Enzyms auf. So normalisierte sich die SGPT einer 26-jährigen Patientin mit histologisch gesicherter leichter Hepatitis mit einem Höchstwert von 1045 IE/ml in 37 Tagen, einer 65-jährigen Patientin mit 519 IE/ml in 40 Tagen. In der Gruppe mit bioptisch gesicherter schwerer Virushepatitis betrug die Normalisierungszeit der SGPT einer 35-jährigen Patientin mit einem Höchstwert von 460 IE/ml 37 Tage, einer 44-jährigen Patientin mit 1170 IE/ml 50 Tage. Der berechnete Korrelationskoeffizient ($r=0,337$; $\bar{s}r=0,172$) ließ nur auf einen schwachen Zusammenhang zwischen der Konzentration der SGPT und der durch den Gerinnungsindex definierten Krankheitsschwere schließen (Tab.4 im Anhang).

4.5.4. De-Ritis-Quotient

Obwohl mit dem De-Ritis-Quotienten das Verhältnis zweier in der Leberdiagnostik bedeutsamen Enzyme charakterisiert wird, bestand zwischen ihm und der Schwere der Hepatitis eine ähnlich schwache Korrelation, wie zwischen der SGPT-Konzentration und

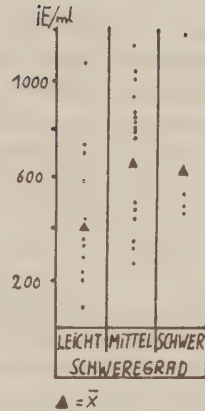


Abb.4 SGPT und Hepatitisschwere

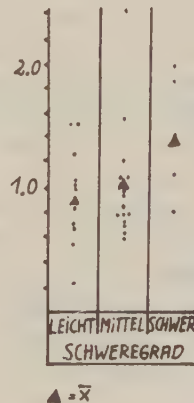


Abb.5 De-Ritis-Quotient und Hepatitisschwere

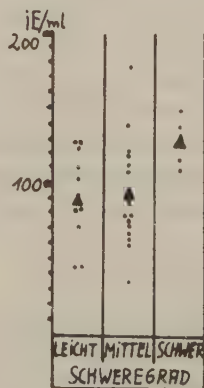
der Hepatitisschwere ($r=0,337$; $\bar{r}=0,175$). Abb.5 und Tab.3 im Anhang geben einen Überblick über das Verhalten des Quotienten in den entsprechenden Krankheitsgruppen. Mit Ausnahme der Fälle mit schwerer Virushepatitis, deren Mittelwert mit 1,40 den Hinweis auf eine nekrotisierende Form der Hepatitis gaben, wie auch bioptisch nachgewiesen werden konnte, leisteten die Werte für leichte und mittelschwere Hepatitiden mit 0,90 und 0,98 keinen Beitrag zur Diagnosestellung.

4.5.5. Alkalische Serumphosphatase

Bei akuter Virushepatitis kommt es im allgemeinen nur zu einem leichten bis mittelgradigen Aktivitätsanstieg der alkalischen Phosphatase im Serum.

Während sich bei 3 von 31 beobachteten Patienten die alkalische Serumphosphatase im Normalbereich aufhielt, wiesen 13 Patienten Werte zwischen 51 und 100 IE/ml auf. Der höchste Wert mit 177 IE/ml konnte bei einer 64-jährigen Patientin beobachtet werden, die entsprechend ihrer Gerinnungswerte in die Gruppe mit mittelschwerer Hepatitis eingeordnet war. Die histologische Untersuchung ergab das Bild der akuten Hepatitis mit mittelgradig ausgeprägter cholestatischer Komponente. Mit Ausnahme der Thromboplastinzeit, die von 68% nach Vitamin K-Zufuhr auf 90% anstieg, konnte Vitamin K bei dieser Patientin keine Änderung der Gerinnungsfaktoren II und VII bewirken, deren Werte bei 58% und 66% lagen.

Abb.6 und Tab.3 im Anhang sollen die Verteilung der für die alkalischen Serumphosphatase ermittelten Maximumwerte auf die drei Krankheitsgruppen in Abhängigkeit vom Gerinnungsindex wiedergeben. Obwohl der Mittelwert von 91 IE/ml für leichte, 93 IE/ml für mittelschwere und 127 IE/ml für schwere Hepatitisfälle mit zunehmender Krankheitsschwere einen progre-



▲ = $\bar{x}$

Abb.6 Alkalische Phosphatase und Hepatitisschwere

dienten Aktivitätsanstieg der alkalischen Phosphatase erkennen ließ, war eine starke Streuung der Werte in den einzelnen Gruppen unverkennbar. Entsprechend konnte nur eine geringe Korrelation zur gewählten Schweregradeinteilung nachgewiesen werden ($r=0,338$; $\bar{s}r=0,175$).

4.6. Gerinnungsfaktoren im Vitamin K-Test

Die tabellarisch während des Klinikaufenthaltes ermittelten Tiefstwerte für die Thromboplastinzeit, den Faktor II, V und VII vor und 24 Stunden nach Vitamin K-Zufuhr konnten bei 18 von 31 Patienten am Aufnahmetag, bei 7 Patienten erst im Verlauf der ersten Woche nach Aufnahme ermittelt werden. 5 Patienten erreichten im Verlauf der 2. Woche und 3 Patienten erst im Verlauf der 3. Woche des stationären Aufenthaltes die niedrigsten Werte. Diese Daten wurden der Gegenüberstellung der einzelnen Gerinnungsgrößen untereinander sowie der Sicherstellung etwaiger Abhängigkeiten zur Krankheitsschwere zu Grunde gelegt.

4.6.1. Korrelationen zwischen TPZ, Faktor II, V und VII vor Vitamin K-Zufuhr

Die Untersuchung ergab eine hohe Wechselbeziehung des Prothrombins und Faktor VII, weniger ausgeprägt des Faktor V zur Thromboplastinzeit.

Die höchste Korrelation ließ sich zwischen Thromboplastinzeit und Faktor VII ($r=0,700$; $\bar{s}r=0,135$) gefolgt vom Prothrombin

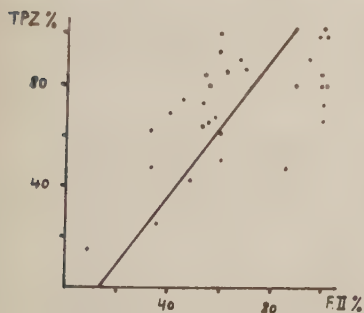


Abb.7.1

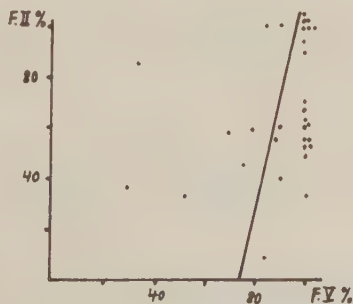


Abb.7.2

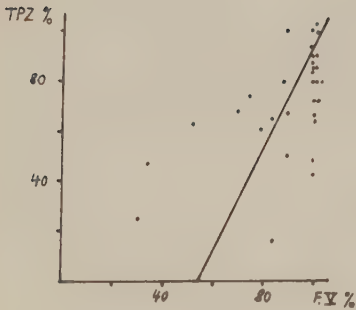


Abb.7.3

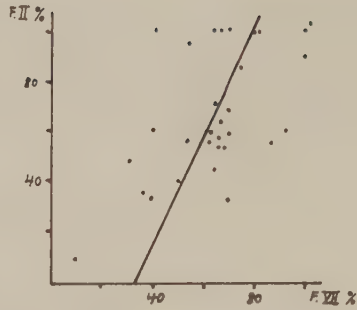


Abb.7.4

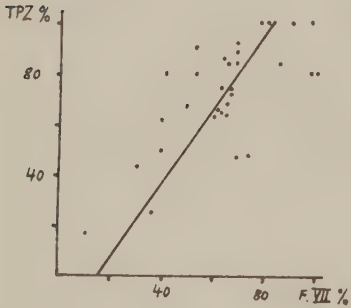


Abb.7.5

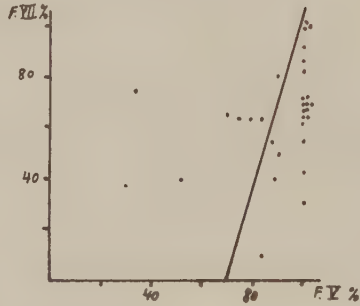


Abb.7.6

Abb.7.1-7.6 Abhängigkeiten der Gerinnungsgrößen voneinander vor Durchführung des Vitamin K-Testes bei akuter Hepatitis

($r=0,620$; $\bar{sr}=0,146$) ermitteln, was eine weitgehende Übereinstimmung der Faktor VII-Konzentrationsänderung mit der Änderung der Thromboplastinzeit nach Quick bedeutet (Abb.7; Tab.1u.4 im Anhang).

Faktor V korrelierte nur gering mit den Faktoren II und VII. Sein Absinken war nur bei überwiegend schwerem Leberparenchymschaden zu beobachten.

4.6.2. Korrelationen zwischen TPZ, Faktor II, V und VII nach Vitamin K-Zufuhr

Die Prüfung der Gerinnungsfaktoren auf Abhängigkeiten von-

einander 24 Stunden nach Vitamin K-Zufuhr ließ nur eine geringfügige Änderung des Korrelationskoeffizienten in der Gegenüberstellung Thromboplastinzeit zu Faktor VII, Faktor II

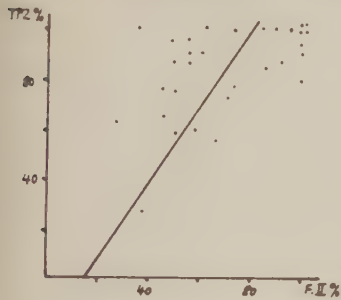


Abb.8.1

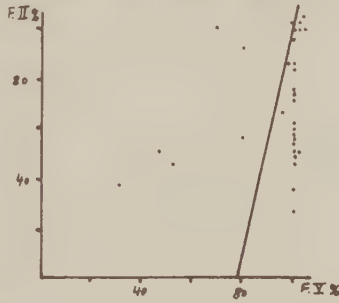


Abb.8.2

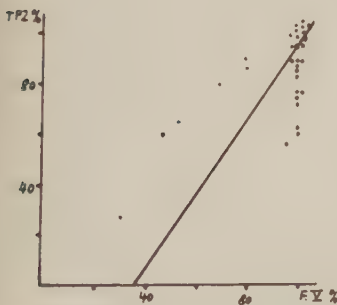


Abb.8.3

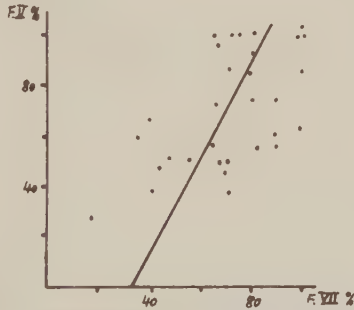


Abb.8.4

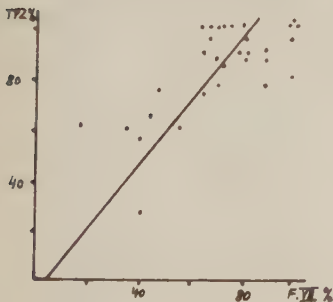


Abb.8.5

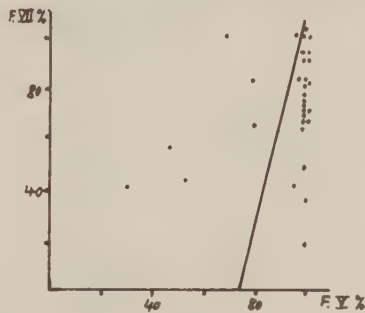


Abb.8.6

Abb.8.1-8.6 Abhängigkeiten der Gerinnungsgrößen voneinander im Vitamin K-Test bei akuter Hepatitis

zu V, Faktor VII zu V und Faktor II zu VII erkennen (Abb.8; Tab.1u.4 im Anhang).

Interessant war dagegen eine deutliche Abnahme der Korrelation zwischen Thromboplastinzeit und Faktor II, sowie eine deutliche Zunahme zwischen Thromboplastinzeit und Faktor V. Die Erklärung dafür lag in der Tatsache, daß die Thromboplastinzeit im Vitamin K-Test stärker als das Prothrombin zur Normalisierung tendierte, sodaß sich aus dem unterschiedlichen Verhalten auf Vitamin K die zunehmende Verschlechterung der Beziehung zwischen beiden Gerinnungsgrößen erklärte. Andererseits näherten sich die Werte der Thromboplastinzeit unter Vitamin K-Einfluß den ohnehin geringgradig erniedrigten Faktor V Werten, was zwangsläufig zu einer Verbesserung der Korrelation zwischen diesen Gerinnungsgrößen führte.

In der nachfolgenden Untersuchung der Änderungen der Gerinnungsfaktoren im Vitamin K-Test wurde der Faktor V nicht berücksichtigt, da er in seiner Synthese nicht Vitamin K abhängig ist.

4.6.3. Gerinnungsfaktoren im Vitamin K-Test und Schweregrad der Hepatitis gemessen am Gerinnungsindex

Die Prüfung der Gerinnungswerte auf ihre Aussagekraft hinsichtlich der Krankheitsschwere im Vitamin K-Test sowie die Prüfung auf eine Korrelation der Größen vor Vitamin K-Zufuhr

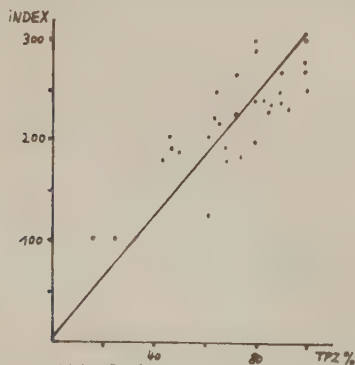


Abb.9.1

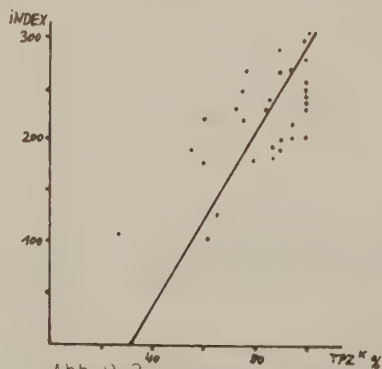


Abb.9.2

Abb.9.1-2 Wechselbeziehung zwischen der Hepatitisschwere gemessen am Gerinnungsindex und der TPZ vor und nach Vitamin K-Zufuhr ($TPZ^K = TPZ$ nach Vitamin K-Gabe)

zu derselben nach Vitamin K-Zufuhr ließ erkennen, daß eine relativ große Wechselbeziehung zwischen dem Schweregrad gemessen am Gerinnungsindex und der Thromboplastinzeit vor Vitamin K-Zufuhr bestand ($r=0,802$; $\bar{s}r=0,111$), die aber nach Vitamin K-Gabe abnahm ($r=0,679$; $\bar{s}r=0,136$). Verantwortlich war die Verkürzung der Thromboplastinzeit unter Vitamin K-Substitution.

D.h., daß die Höhe des Absolutwertes der TPZ gute Rückschlüsse auf den Grad der Leberzellschädigung zuläßt, während die Reaktion im Vitamin K-Test die cholestatische Komponente der Erkrankung widerspiegelt, wie auch histologisch festgestellt werden konnte.

Verdeutlicht wird die Reaktion auf das Vitamin K auch durch Abb.9.3, die eine Abnahme des Korrelationskoeffizienten von $1,00$, dem Wert für den größtmöglichen Zusammenhang, auf $0,689$ zeigt ($\bar{s}r=0,135$).

Eine höhergradige Korrelation zum Schweregrad konnte für das Prothrombin vor Vitamin K-Gabe ermittelt werden ($r=0,844$; $\bar{s}r=0,099$). Interessanterweise nahm die Korrelation nach Vitamin K-Zufuhr im Vergleich zur TPZ und zum Faktor VII stärker ab ($r=0,551$; $\bar{s}r=0,155$). Diese Veränderung kam auch in der Ge-

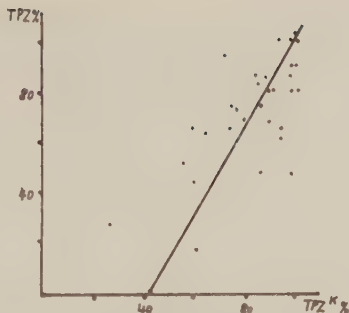


Abb.9.3 Verhalten der TPZ im Vitamin K-Test

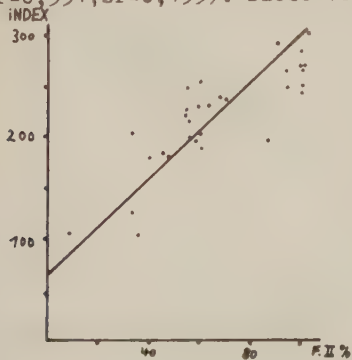


Abb.10.1

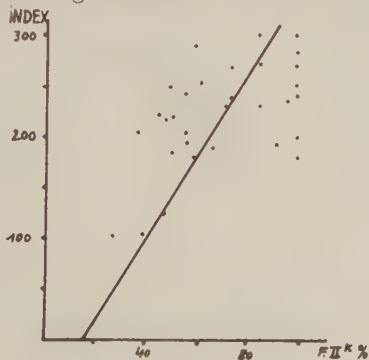


Abb.10.2

Abb.10.1-2 Wechselbeziehung zwischen der Hepatitis-schwere gemessen am Gerinnungsindex und dem Faktor II vor und nach Vitamin K-Zufuhr ($F.II^K$ = Faktor II nach Vitamin K-Zufuhr)

genüberstellung Faktor II vor zu Faktor II nach Vitamin K-Zufuhr durch die starke Abweichung des Koeffizienten von 1,00 auf 0,662 zum Ausdruck ($\bar{r}=0,139$; Abb. 10.1-3). Dem Phänomen lag eine paradoxe Vitamin K-Reaktion zu Grunde. Bei 10 von 31 Patienten mit akuter Virushepatitis unterschiedlicher Schwere bewirkte die Vitamin K-Zufuhr keinen Anstieg des erniedrigten Prothrombin.

Im Gegenteil, statt zu stagnieren oder anzusteigen reagierte das Prothrombin vorwiegend in Fällen mit leichter Hepatitis auf Vitamin K-Zufuhr mit einer Abnahme. Dieser Effekt war nur vorübergehend, und bei allen Patienten normalisierte sich das Prothrombin innerhalb der folgenden acht Tage zum Ausgangswert.

An Hand der Korrelationsberechnung wird dieses Phänomen untermauert. Bei isolierter Betrachtung der Mittelwertberechnung liegt diese Wertung im Bereich der Fehlergrenze, der allerdings bei der geringen Fallzahl nur eine geringe Bedeutung zugemessen werden darf. In der Literatur wird über das gleiche Phänomen berichtet (Roberts u. Mitarb.).

Die gemessenen Faktor VII Werte vor Vitamin K-Zufuhr ließen ebenfalls gut auf die Schwere der Hepatitis schließen ($r=0,817$;

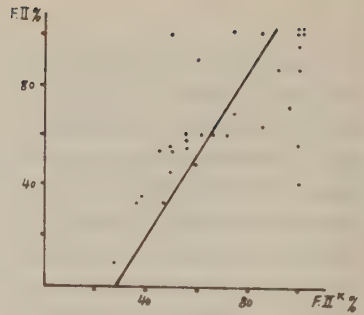


Abb. 10.3 Verhalten des Faktor II im Vitamin K-Test

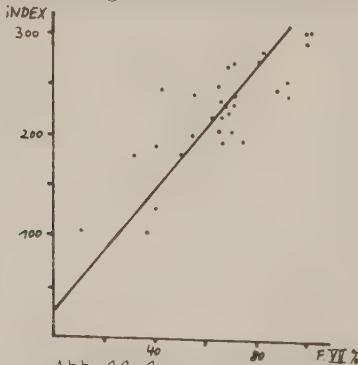


Abb. 11.1

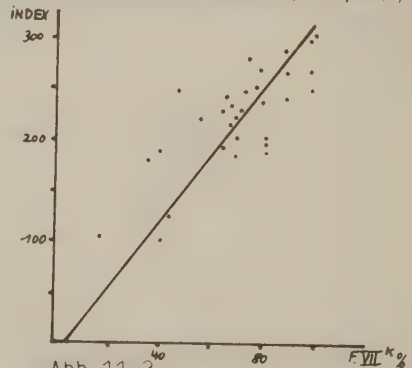


Abb. 11.2

Abb. 11.1-2 Wechselbeziehung zwischen der Hepatitissschwere gemessen am Gerinnungsindex und dem Faktor VII vor und nach Vitamin K-Zufuhr ($F.VII^K$ = Faktor VII nach Vitamin K-Gabe)

$\bar{sr}=0,107$). Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nahm hinsichtlich der Aussagekraft eine Stellung zwischen TPZ und Faktor II ein. Im Gegensatz zur TPZ und zum Prothrombin änderte sich sein Wert weniger ausgeprägt im Vitamin K-Test, sodaß er die hohe Aussagekraft hinsichtlich der Krankheitsschwere behielt ($r=0,710$; $\bar{sr}=0,131$).

Abb.11.3 und der dazu berechnete Korrelationskoeffizient unterstreichen diese Beobachtung ($r=0,810$; $\bar{sr}=0,109$).

Weiterhin ließ ein Vergleich der Thromboplastinzeit mit dem Faktor VII im Vitamin K-Test mit tiefergreifendem Leberparenchymschaden eine zunehmende Verkürzung der TPZ, das Gegenteil für Faktor VII erkennen. In beiden Fällen konnte aber ein Anstieg der Absolutwerte im Vitamin K-Test mit Hilfe des Wilcoxon-Testes auf dem 5% Niveau gesichert werden, während Faktor II auf Grund der paradoxen Vitamin K-Reaktion nicht signifikant anstieg.

Für die Thromboplastinzeit war der höchste Anstieg unter Vitamin K unter den schwerkranken Patienten mit einem Ausgangswert von 40% um 22% zu vermerken. Prothrombin und Faktor VII

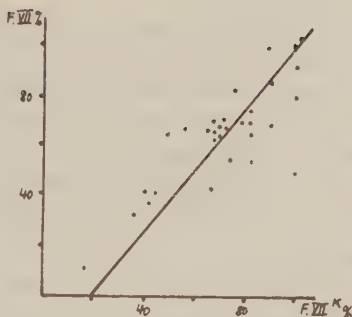
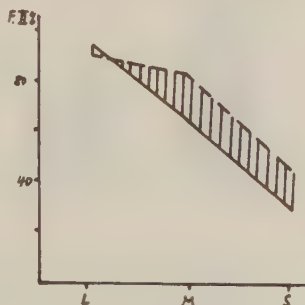
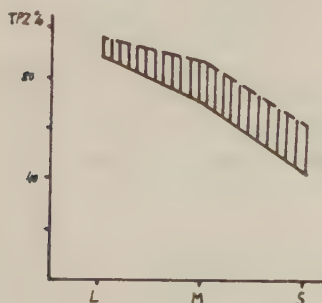


Abb.11.3 Verhalten des Faktor VII im Vitamin K-Test



—: $\bar{x}$ vor Vit.K-Gabe
 ---: $\bar{x}$ nach Vit.K-Gabe

L: leichte Hepatitis
 M: mittelschwere Hepatitis
 S: schwere Hepatitis

Abb.12.1-2 Vitamin K-Wirkung auf die TPZ und den Faktor II bei akuter Hepatitis mit zunehmender Krankheitsschwere gemessen am Gerinnungsindex

stiegen dagegen in der Gruppe mit mittelschwerer Hepatitis und einem Ausgangswert von 64% und 61% um maximal 18% und 12% an (Tab.1 im Anhang).

Abb.12 zeigt nebeneinander das Verhalten von Thromboplastinzeit, Faktor II und VII vor und nach Vitamin K-Gabe in den drei Krankheitsgruppen.

Die Werte entsprechen Abb.13 und stellen wie dort Mittelwerte dar.

Mit Ausnahme von Prothrombin in Fällen mit leichter und mittelschwerer Hepatitis, dessen nach Vitamin K-Zufuhr ermittelten Werte unter den vor Testbeginn ermittelten Werten lagen, war mit zunehmender Krankheitsschwere eine progrediente Erniedrigung der Gerinnungsgrößen in der Reihenfolge TPZ, Faktor II und Faktor VII zu erkennen, wobei die Thromboplastinzeit am geringsten, der Faktor VII am stärksten abfiel.

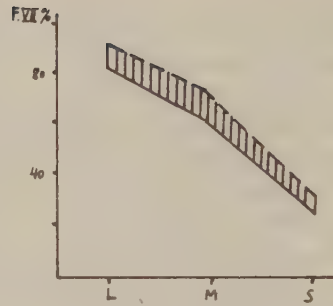


Abb.12.3 Vitamin K-Wirkung auf Faktor VII bei akuter Hepatitis (Gerinnungsindex)

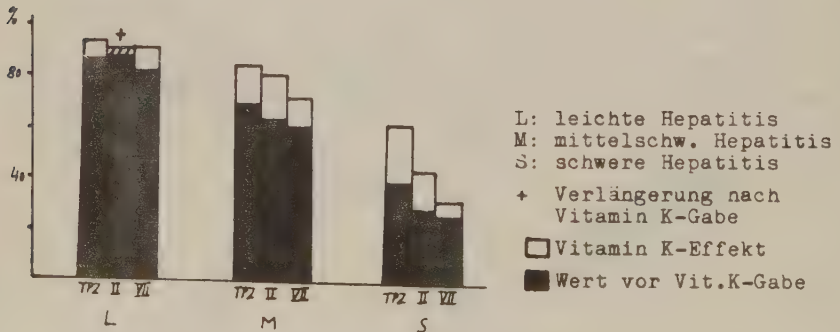


Abb.13 Vergleich der Mittelwerte der Gerinnungsgrößen bei akuter Hepatitis unterschiedlicher Schwere gemessen am Gerinnungsindex im Vitamin K-Test

Analog hierzu verhielten sich die Konzentrationen nach Vitamin K-Gabe. Auffallend war, daß die TPZ auf Vitamin K-Zufuhr mit zunehmender Erkrankungsschwere empfindlicher reagierte, während die Reaktionsbereitschaft für Faktor VII abnahm. Mit Ausnahme der Untersuchungsergebnisse für Patienten mit leichter Hepatitis nahm Prothrombin eine Mittelstellung ein.

4.6.4. Gerinnungsfaktoren im Vitamin k-Test und Schweregrad der Hepatitis gemessen an der SGPT-Aktivität

Zur Kontrolle des ermittelten Verhaltens der Gerinnungsgrößen auf Vitamin K unter Berücksichtigung der Hepatitisschwere gemessen am Gerinnungsindex wurde ihr Verhalten an Hand der definierten SGPT-Konzentration als Schweregrad geprüft. Es ließ sich aber für keine Gerinnungsgröße vor und nach Vitamin K-Zufuhr eine bedeutsame Korrelation zur Größe der SGPT errechnen (Abb.14.1-6;Tab.4 im Anhang).

Dieses Ergebnis soll durch zwei Einzelbeispiele verdeutlicht werden:

Fall 1: Männlicher Patient, 29 Jahre alt, akute Virushepatitis B. Folgende Laborwerte: SGPT 1125 IE/ml, SGOT 860 IE/ml. Anstieg der TPZ im Vitamin K-Test von 80% auf 100%, Faktor II konstant 100%, Faktor VII von 42% auf 66%, Faktor V 100%. Maximalwert für Gesamtbilirubin 8,9 mg%, alkalische Serumphosphatase 138 IE/ml. Der Maximumwert für SGPT, SGOT und

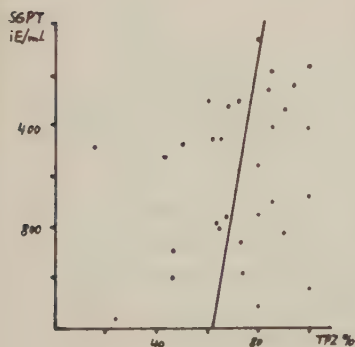


Abb.14.1

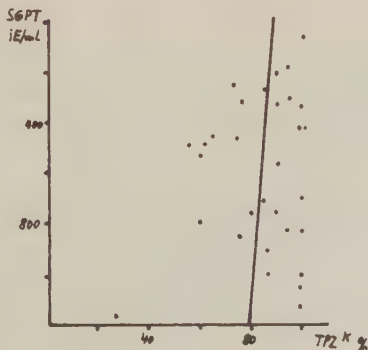


Abb.14.2

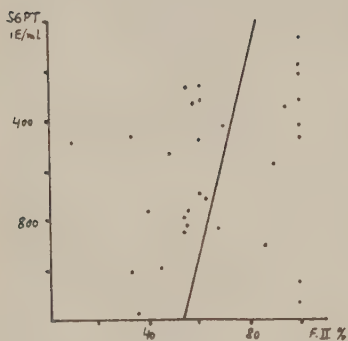


Abb.14.3

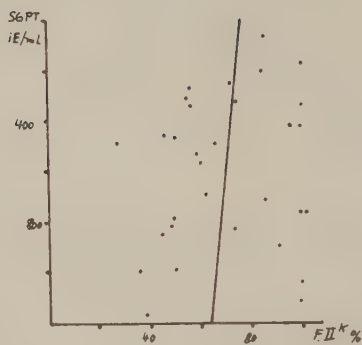


Abb.14.4

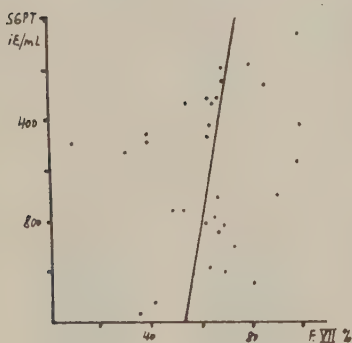


Abb.14.5

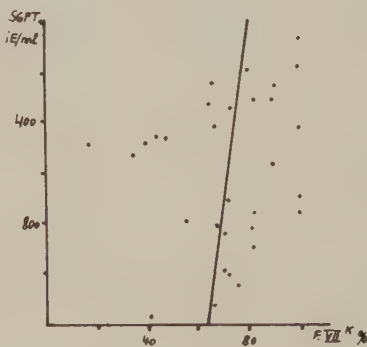


Abb.14.6

Abb.14.1-6 Wechselbeziehung zwischen der SGPT-Aktivität bei akuter Hepatitis und den Gerinnungsgrößen vor und nach Vitamin K-Zufuhr

alkalische Phosphatase wurde am 11. Tag, der höchste Wert für Bilirubin und die niedrigsten für die Gerinnungsgrößen am 2. Tag nach Klinikaufnahme ermittelt. Der Patient konnte nach 65-tägigem Klinikaufenthalt entlassen werden.

Histologisch bot sich das Bild einer akuten Hepatitis mit nur

geringgradig zentrolobulärer Cholestase.

Entsprechend des SGPT-Wertes mußte dieser Patient den Fällen mit schwerer Hepatitis zugeordnet werden, bei Berücksichtigung der Gerinnungsfaktoren den Fällen mit leichter Hepatitis. Das histologische Bild sprach gegen das Vorliegen einer schweren Hepatitis.

Fall 2: Männlicher Patient, 55 Jahre alt, akute Virushepatitis B. An Laborwerten lag vor: SGPT 460 IE/ml, SGOT 335 IE/ml. Anstieg der TPZ im Vitamin K-Test von 62% auf 65%, Faktor II von 33% auf 46%, Faktor VII von 40% auf 44%, Faktor V 52%. Maximumwert für Gesamtbilirubin 24 mg%, alkalische Serumphosphatase 108 IE/ml. Die Transaminasenhöchstwerte wurden am 4. Tag, der Maximumwert für Bilirubin am 2. Tag nach Klinikaufnahme ermittelt. Alkalische Phosphatase und Gerinnungsgrößen zeigten zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme ihren Höchst- bzw. Tiefstwert. Dauer des Klinikaufenthaltes 41 Tage. Der histologische Befund ließ auf eine kräftige, floride Hepatitis schließen. Es fanden sich diffuse Galleablagerungen sowie diffus reichlich hyaline Einzelzellnekrosen und läppchenzentral, z.T. bis in die Peripherie reichende Gruppennekrosen. Die Sternzellen waren verstreut kräftig geschwollen und vermehrt, z.T. zu kleinen unscharf begrenzten Knötchen gehäuft. Entsprechend des SGPT-Wertes mußte der Patient der Gruppe der mittelschweren Hepatitisfälle zugeordnet werden, bei Berücksichtigung der Gerinnungsfaktoren jedoch der Gruppe der schweren Hepatitisfälle.

Das histologische Bild sprach eher für das Vorliegen einer schweren Hepatitis.

Wie beide Beispiele stellvertretend für den Hauptteil des Patientengutes zeigen, standen die SGPT-Werte in nur geringer Relation zum Ausfall der Gerinnungswerte. Unter Berücksichtigung des histologischen Befundes bestanden - zumindest für das beobachtete Patientengut zutreffend - Zweifel an der Aussagekraft hinsichtlich des Krankheitsgeschehens.

Dennoch ließ sich, ging man von den errechneten Mittelwerten aus, entsprechend der Einteilung der Hepatitisfälle nach dem Gerinnungsindex als Schweregrad bei Einteilung der Patienten in Gruppen nach Größe des SGPT-Wertes mit zunehmender Krank-

heitsschwere zumindest für die TPZ und den Faktor VII eine kontinuierliche Erniedrigung erkennen (Abb.15.1-3; Tab.2 im Anhang).

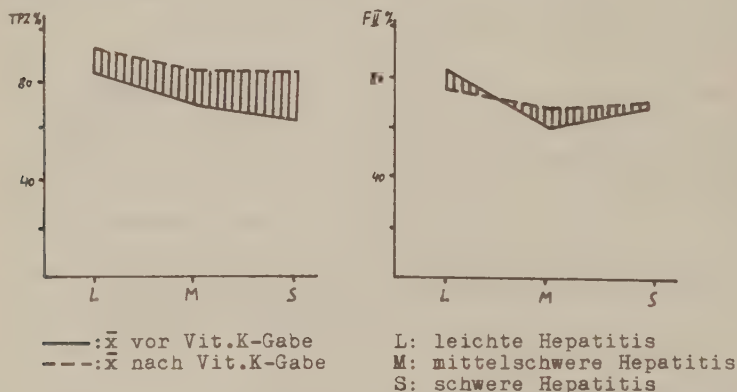


Abb.15.1-2 Vitamin K-Wirkung auf die Gerinnungsgrößen bei akuter Hepatitis mit zunehmender Krankheitsschwere gemessen an der SGPT-Aktivität

Während in leichten Hepatitisfällen der Mittelwert der Thromboplastinzeit mit 81% um 7%, Faktor II mit 81% um 12% und Faktor VII mit 73% um 10% unter den Mittelwerten der gleichen Krankheitsgruppe gemessen am Gerinnungsindex lagen, fiel der Mittelwert in der Gruppe mit schwerer Hepatitis um 20-40% höher aus als für die gleiche Krankheitsgruppe gemessen am Gerinnungsindex beobachtet wurde.

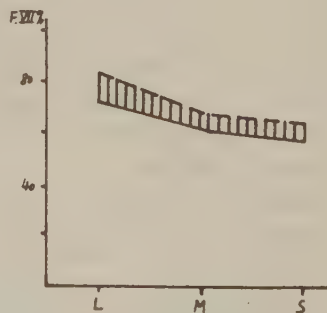


Abb.15.3 Vitamin K-Wirkung auf Faktor VII bei akuter Hepatitis (SGPT-Aktivität)

Die Untersuchung ergab weiter, daß der Faktor VII mit Ausnahme der mittelschweren Hepatitisfälle stärker als die Thromboplastinzeit und Faktor II erniedrigt war. Vitamin K-Zugabe bewirkte nur einen geringfügigen Anstieg im Mittel um

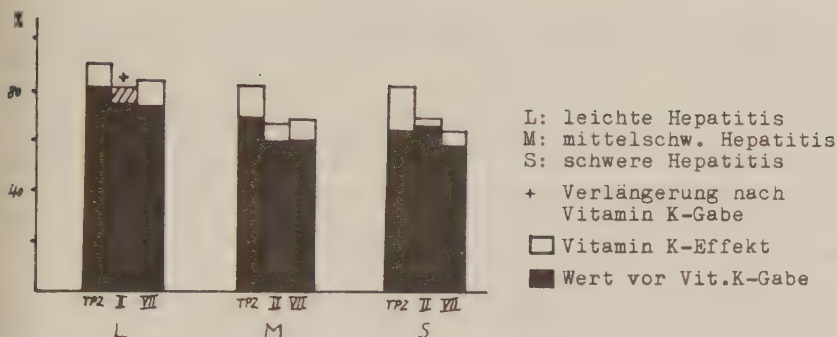


Abb.16 Vergleich der Mittelwerte der Gerinnungsgrößen im Vitamin K-Test bei akuter Hepatitis unterschiedlicher Schwere gemessen an der SGPT-Aktivität

10% bei leichten, um 6% bei mittelschweren und schwere Hepatitiden.

Die Thromboplastinzeit, deren Werte nur um 5-10% über den Werten des Faktor VII ausfielen, erfuhr im Gegensatz zu diesem mit ansteigender Krankheitsschwere eine zunehmende Verkürzung auf Vitamin K und zwar in leichten Krankheitsfällen mit einem Mittelwert von 81% um 9%, in mittelschweren Fällen mit 69% um 13% und in schweren Krankheitsfällen mit 63% um 19%.

Prothrombin ließ im Gegensatz zur TPZ und zum Faktor VII keine Abhängigkeiten erkennen. Während sein Wert für Patienten mit leichter Hepatitis größtmäßig zwischen der TPZ und dem Faktor VII einzuordnen war, der jedoch im Vitamin K-Test paradox reagierte, fiel er in der Krankheitsgruppe mit mittelschwerer Hepatitis mit 61% am niedrigsten aus. Vitamin K-Zufuhr erzielte einen Anstieg um 6%. In der Gruppe mit schwerkranken Patienten wich Faktor II im Vergleich zur TPZ und zum Faktor VII am wenigsten vom Normalwert ab. Der errechnete Mittelwert (67%) lag über dem Wert der Thromboplastinzeit (63%) und des Faktor VII (58), aber auch über dem eigenen für mittelschwere Hepatitis ermittelten Wert (61). Vitamin K-Zufuhr bewirkte nur einen geringfügigen Anstieg im Mittel um 2%.

5. Diskussion der Ergebnisse und Schlußfolgerung an Hand der Literatur

Die Auswertung von 31 Hepatitisfällen ergab neben der Auswertung anderer laborchemischer Angaben aus der Gegenüberstellung der Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick und der isolierten Bestimmung der Gerinnungsfaktoren II, V und VII im Vitamin K-Test wichtige Hinweise auf Spezifität und diagnostischen Wert dieser Methoden. Bei allen Patienten war die klinische Diagnose durch den bioptischen Befund gesichert.

Um zu einer Aussage über Häufigkeit und altersgebundene Auftreten der Hepatitis non B und B zu kommen, hätten alle in einem festgelegten Zeitraum aufgetretenen Hepatitisfälle Berücksichtigung finden müssen. Hierauf wurde verzichtet, weil die Patienten streng nach dem Kriterium einer vollständigen Krankengeschichte ausgewählt wurden.

Weitgehende Übereinstimmung mit der Literatur fand die Krankheitsdauer zur Differenzierung zwischen Virushepatitis non B und B, die das Prodromalstadium und den Klinikaufenthalt einschließt. Ausschlaggebend war die Dauer des Prodromalstadiums, welches länger andauerte bei der durch Virus B induzierten Hepatitis.

Die Länge des Klinikaufenthaltes allein konnte keinen Anhalt für das Vorliegen der einen oder anderen Hepatitisform geben. Unterstrichen wurde diese Beobachtung durch die Feststellung, daß sich das morphologische Leberbild bei beiden Hepatitisformen nicht unterscheidet (Büchner u. Grundmann, Top u. Wehrle). Dennoch berichten Büchner und Grundmann, Sodomann und Martini über einen oft längeren Verlauf und schwereren Erkrankungsgrad bei der B-Hepatitis.

Unter den objektivierbaren Symptomen wie acholischer Stuhl und positiver Urobilinogennachweis im Urin konnte für letzteres ein gehäuft positiver Nachweis mit zunehmender Krankheits schwere gemessen am Gerinnungsindex geführt werden. Das bedeutet eine zunehmende Beeinträchtigung der Ausscheidungsfunktion des Leberparenchyms für das im enterohepatischen Kreislauf angebotene Urobilinogen. Cholestatische Verlaufsformen der

akuten Virushepatitis gaben keinen überzeugenden Anhalt für eine Verminderung der Urobilinogenausscheidung mit dem Harn. Neben Fällen mit cholostatischer Komponente und schwach positivem bis fehlendem Urobilinogennachweis fanden sich häufig Fälle mit positivem Nachweis bei histologisch ausgeprägter Cholestase.

Der Gesamtbilirubin-Höchstwert im Serum erwies sich als wenig zuverlässiges Kriterium für die Diagnose und Prognose der akuten Hepatitis. Der Serumspiegel stieg zwar mit zunehmender Krankheitsschwere (Gerinnungsindex) im Mittel ebenso wie der prozentuale Anteil des direkten Bilirubin am Gesamtbilirubin an, doch waren relativ große Unterschiede zwischen den einzelnen Bilirubinwerten in jeder der drei Schweregradgruppierungen zu verzeichnen. Diese Beobachtung stand im Einklang mit Untersuchungen in der Literatur, insbesondere mit denen, die Koller im Jahr 1973 anstellte. In der Gegenüberstellung von Gesamtbilirubin im Serum und Schweregrad gemessen am Gerinnungsindex nach Colombi u. Mitarb. ergab sich folglich eine Korrelation, die noch als mittelgradig zu bezeichnen war.

Als völlig ungeeignet für die Beurteilung einer akuten Hepatitis stellte sich die Bestimmung der Albuminkonzentration im Rahmen der Serumelektrophorese heraus. Unter allen Laboratoriumsproben ließ sich für diese Eiweißfraktion der geringste Zusammenhang mit der Krankheitsschwere gemessen am Gerinnungsindex nachweisen. Mit einer Halbwertszeit von 26 Tagen dürfte diesem Eiweiß nur eine Bedeutung in der klinischen Beurteilung der subakuten oder chronischen Lebererkrankungen zukommen (Neumayr).

Bemerkenswert war, daß im Durchschnitt die SGPT-Serumkonzentration für schwere Hepatitisfälle, klassifiziert aufgrund der Gerinnungsfaktoren, niedriger ausfiel als für mittelschwere Fälle. Damit wurde die schwache Korrelation zum Gerinnungsindex, der sich indirekt am Ausmaß der Leberzellnekrosen orientiert, erklärt.

Die Aktivität der SGPT im Serum schien somit nicht den Grad der Leberzellschädigung wiederzugeben.

Gmyrek u. Mitarb., die qualitative Beziehungen zwischen serochemischen und histologischen Befunden bei der infektiösen

Hepatitis mit Hilfe der Korrelationsrechnung untersucht haben, erklären als sicher, daß eine Zellmembranstörung als Ursache für den Fermentaustritt bei der akuten Hepatitis ausreicht, ein Grund, weswegen beim Transaminasenanstieg nicht stets Nekrosen zu finden sind. Auf die mangelnde Beziehung der Transaminasenkonzentration im Serum zum klinischen und histologischen Schweregrad verweisen auch Koller, Colombi u. Mitarb., Lang u.a. .

Weiterhin ließ sich im Verlauf der Untersuchung aus dem Grad der SGPT-Aktivität und der Dauer bis zur Normalisierung der Werte keine Regel aufstellen, die hinsichtlich der Prognose von Bedeutung wäre. Diese Feststellung machte auch Lang, der ikterische Hepatitiden mit z.T. extrem hohen Werten um einige tausend Einheiten beobachtete, die relativ rasch und folgenlos abneigten, während Fälle mit relativ niedrigen Transaminasenwerten zwischen 100 und 300 Einheiten nicht selten protrahiert und progressiv verliefen. Diese Diskrepanz von pathologischem Höchstwert und der Normalisierungszeit könnte durch die enorme Regenerationskraft der Leber erklärt werden, die wahrscheinlich einer individuellen Ausprägung unterliegt.

Die Einbeziehung der SGOT zur Ermittlung des sogenannten De-Ritis-Quotienten, der das Verhältnis der SGOT zur SGPT darstellt, ließ keine höhere Korrelation zur Krankheitsschwere (Gerinnungsindex) erkennen, als dies der Fall für die SGPT war. Bei leichten Krankheitsfällen lagen im Mittel die SGPT-Werte geringgradig über den SGOT-Werten, so daß der Quotient wenig unter 1,0 ausfiel. Für mittelschwere Hepatitiden ergaben sich annähernd gleich hohe Transaminasenaktivitäten, während bei schwerkranken Patienten die SGOT-Werte über den SGPT-Werten dominierten, was einem De-Ritis-Quotienten von 1,4 entsprach. Doch wurden unter den schweren Hepatitisfällen auch solche Quotienten ermittelt, die einer leichten oder mittelschweren Hepatitis entsprachen und umgekehrt.

Schön und Wüst fanden bei ihren Untersuchungen über eine Hepatitisepidemie heraus, daß der Quotient kein zuverlässiges Kriterium für die Hepatitisdiagnose abgibt. Sie stellten weiterhin fest, daß etwa die Hälfte der Gesunden gleichfalls

einen negativen SGOT/SGPT-Quotienten haben, das heißt, eine höhere SGPT- als SGOT-Aktivität im Serum.

Als Ursache für eine fehlende Direktkorrelation zwischen Enzymmuster im Serum und lichtmikroskopisch faßbarer Strukturveränderung der Leberzelle werden von Eisenburg neben der bilokulären Lokalisation (z.B. mitochondrialer und zytoplasmatischer Iso-Enzym-Anteil der SGOT), der unterschiedlichen Halbwertszeit, des Molekulargewichtes, z.B. die Veränderung im Leberorganmuster durch die Infektion und das Konzentrationsgefälle Leberzelle - Kreislauf genannt.

Zwischen dem Aktivitätsanstieg der alkalischen Phosphatase im Serum und Schwere der Hepatitis (Gerinnungsindex) ließ sich in Analogie zu den Transaminasen und dem De-Ritis-Quotienten nur eine mäßige Korrelation herstellen. Ihre Serumkonzentration stieg mit zunehmender Krankheitsschwere leicht an, jedoch fanden sich vorwiegend bei schwerer Hepatitis Aktivitäten, die als mittelgradig pathologisch bezeichnet werden mußten.

In Übereinstimmung mit Top und Mitarbeitern konnten bei solchen Fällen dilatierte Gallenkanälchen und -thromben beobachtet werden, die für eine cholostatische Komponente der Erkrankung sprachen. Andererseits wurden aber Fälle beobachtet, denen diese cholostatische Komponente fehlte bei gleichhoher Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase. Es fand sich kein Anhalt für eine Erklärung. Auch in der Literatur fehlen darüber genauere Hinweise.

Auffällig war, daß mehr als die Hälfte der zur Aufnahme gelangten Hepatitispatienten die niedrigsten Gerinnungswerte am Aufnahmetag aufwiesen. Unklar blieb allerdings, ob es sich hierbei um die wahren Tiefstwerte im Verlauf der Erkrankung handelte oder ob bereits Werte der Rekonvaleszenz vorgefunden wurden.

Korrelationsberechnungen zwischen der Thromboplastinzeit, den Gerinnungsfaktoren II, V und VII ließen vor Durchführung des Vitamin K-Testes zwischen der Thromboplastinzeit und dem Faktor VII eine Korrelation erkennen, die als hochgradig zu bezeichnen war. Über eine noch höhergradige Korrelation zwischen diesen Gerinnungsgrößen wurde schon 1973 von Hadchouel berichtet. Zufuhr von Vitamin K erzielte keine wesentliche Ver-

Änderung dieser Wechselbeziehung.

Diese Beobachtung deckt sich auch mit der Untersuchung von Averdunk und Braun, die in ihrer Arbeit über die Aktivität von Reagenzien zur Thromboplastinzeit-Bestimmung verschiedener Hersteller bei Konzentrationsveränderungen einzelner Gerinnungsfaktoren feststellten, daß sich durch den Gebrauch der verschiedenen, in der Herstellung nicht standardisierten Thromboplastin-Reagenzien die einzelnen Gerinnungswerte in Höhe und Aussagekraft zum Teil erheblich unterscheiden. Für das Thromboplastin La Roche, mit dem die Thromboplastinzeit-Bestimmung in dieser Arbeit durchgeführt wurde, wiesen die Autoren eine hohe Faktor VII-Empfindlichkeit nach.

Hieraus wie auch aus eigener Untersuchung kann gefolgert werden, daß die Thromboplastinzeit-Bestimmung nach Quick im Vitamin K-Test durch die Bestimmung des Faktor VII ersetzt werden kann.

Das Prothrombin, das in der Korrelation zur Thromboplastinzeit dem Faktor VII vor Vitamin K-Gabe nicht nachstand, wies im Gegensatz zum Faktor VII im Vitamin K-Test eine Abnahme seiner Korrelation zur Thromboplastinzeit auf.

Dies war verständlich, denn Vitamin K-Zufuhr bewirkte bei einer Anzahl von vorwiegend leichten und mittelschweren Hepatitiden (Gerinnungsindex) eine Abnahme der Prothrombinkonzentration, während die Absolutwerte der Thromboplastinzeit und des Faktor VII in solchen Fällen nach Vitamin K-Zufuhr stagnierten oder anstiegen.

In der Literatur berichtet Roberts über dasselbe Phänomen, beobachtet bei der Thromboplastinzeit-Bestimmung und nannte es die paradoxe Reaktion der Thromboplastinzeit auf Vitamin K. Eine Erklärung dafür fand der Autor nicht.

Auf Grund der vorliegenden Untersuchung wäre als Ursache für Roberts' Beobachtung die isolierte paradoxe Reaktion des Prothrombin auf Vitamin K denkbar, zumal Prothrombin als Teilfaktor den Globaltest Thromboplastinzeit beeinflusst.

Eine Ernüchterung dieser Vermutung blieb jedoch aus, denn in keinem der beobachteten Fälle reagierte die Thromboplastinzeit auf Vitamin K mit einer Verlängerung.

Für den Faktor V ließen sich mittelgradige Korrelationen zu

den übrigen Gerinnungswerten nachweisen. Unter Vitamin K erfolgte eine Zunahme der Korrelation zwischen ihm und der TPZ, was eindeutig auf die Thromboplastinzeit-Verkürzung zurückzuführen war, die sich somit den nicht oder geringgradig erniedrigten Faktor V-Werten näherte. Nur bei schwerem Leberschaden wurde eine wesentliche Abnahme des Faktor V sichtbar (Brocher, Egli u. Kessler, Jürgens, Witte u. Dirnberger), das dann erst für die Prognose von Bedeutung wird (Pestalozzi). Da es sich beim Faktor V um einen in der Synthese nicht vom Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktor handelt, wurde er von der weiteren Untersuchung ausgeklammert.

Abgesehen vom Prothrombin, das unter den berücksichtigten Gerinnungsgrößen die höchste Korrelation zum Schweregrad gemessen am Gerinnungsindex aufwies, jedoch im Vitamin K-Test wegen der paradoxen Reaktion an Aussagekraft verlor, konnte zwischen dem Faktor VII und der Schwere des Leberparenchymschadens eine Korrelation nachgewiesen werden, die als hochgradig zu bezeichnen war, und die auch im Vitamin K-Test bestehen blieb.

Das heißt, daß eine Erniedrigung der Faktor VII-Konzentration weitgehend parallel mit der Hepatitisschwere geht und sich kaum durch Vitamin K-Gabe beeinflussen läßt, wie es für das Krankheitsbild der Hepatitis im Gegensatz zum Verschlußikterus bezeichnend ist.

Im Gegensatz dazu nahm die Korrelation zwischen der Thromboplastinzeit und der Hepatitisschwere (Gerinnungsindex) nach Vitamin K-Gabe ab, da zugeführtes Vitamin K eine Verkürzung der Thromboplastinzeit erzielte.

Mit zunehmender Krankheitsschwere reagierte die Thromboplastinzeit stärker auf Vitamin K-Zufuhr, während die Stimulation der Faktor VII-Bildung auf zusätzliche Vitamin K-Gabe schwächer wurde. Für beide Gerinnungsgrößen konnte mit Hilfe des Wilcoxon-Testes ein signifikanter Anstieg nach Vitamin K nachgewiesen werden, was für eine mehr oder weniger stark ausgeprägte cholostatische Komponente der beobachteten Hepatitiden spricht.

Bedingt durch die paradoxe Reaktion im Vitamin K-Test konnte für das Prothrombin dieser Nachweis nicht geführt werden. Auffällig war weiterhin, daß der Faktor VII auch bei leichter

Hepatitis stärker als die Thromboplastinzeit und das Prothrombin absank, wobei die Thromboplastinzeit geringer abfiel als das Prothrombin.

Diese Feststellung deckt sich mit den Angaben von Broicner u. Mitarb., Jürgens u. Witte, während Forell u. Koller, Pestalozzi, Kopp u. Gernartz die Verminderung des isolierten Prothrombin hervorheben. Daß die Zufuhr zusätzlicher Gaben von Vitamin K bei akuter Hepatitis die Prothrombin-Faktor VII-Bildung stimulieren kann, erklärt Witte mit der Beobachtung, daß auch bei nicht vollständigem Galle-mangel im Darm Resorptionsstörungen des fettlöslichen Vitamins vorkommen können, oder daß eine nur leicht geschädigte Gerinnungsfaktor-Bildung durch Zufuhr zusätzlicher Vitamin K-Gabe stimuliert werden kann.

Für ersteres sprach die cholostatische Komponente der Erkrankung bei mehr als $3/4$ der beobachteten Patienten, während letzteres nur für den Faktor VII Bestätigung fand, der somit unter den verglichenen Gerinnungsgrößen am ehesten das wahre Ausmaß der Leberzellschädigung auch im Vitamin K-Test wieder spiegelt und damit einen hohen diagnostischen Wert besitzen dürfte.

Die Schweregradeinteilung der akuten Hepatitis entsprechend der SGPT-Höchstwerte ließ nur geringgradige Korrelationen zwischen der Thromboplastinzeit, dem Faktor II und VII und der SGPT-Aktivität erkennen. Dies entsprach den Erwartungen, nachdem die schwache Korrelation zwischen den SGPT-Werten und dem Gerinnungsindex einerseits und die höhergradige Korrelation zwischen Gerinnungsfaktoren und dem Faktor II-V-VII-Index andererseits ermittelt waren.

Dennoch fiel auch nach dieser Schweregradeinteilung auf, daß mit Ausnahme der mittelschweren Hepatitisfälle der Faktor VII tiefer als die Thromboplastinzeit und das Prothrombin abfiel, sowie das mit zunehmender Krankheitsschwere schon beschriebene divergierende Verhalten von Thromboplastinzeit und Faktor VII im Vitamin K-Test.

Abschließend muß darauf hingewiesen werden, daß sämtliche Thromboplastinzeit-Bestimmungen mit Reagenzien durchgeführt wurden, die sich nach Angaben einiger Autoren durch eine rela-

tiv hohe Faktor VII-Empfindlichkeit auszeichnen. Aus diesem Grund darf eine Verallgemeinerung der Untersuchungsergebnisse nur mit Zurückhaltung erfolgen.

Einschränkend kann somit geschlossen werden, daß die Aussagekraft der isolierten Faktor VII-Bestimmung bei akuter Hepatitis der Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick gleichwertig ist, in Fällen mit leichter Hepatitis und im Vitamin K-Test sogar überlegen.

6. Zusammenfassung

Bei 31 Fällen akuter Hepatitis, deren Diagnose bioptisch verifiziert werden konnte, wurden neben der Bewertung allgemeiner laborchemischer Werte die Thromboplastinzeit nach Quick und die Gerinnungsfaktoren II, V und VII untereinander sowie zum Schweregrad der Erkrankung und ihr Verhalten im Vitamin K-Test mit Hilfe der Korrelationsberechnung verglichen und soweit praktikabel mit Hilfe des Wilcoxon-Testes statistisch ausgewertet. Zur Festlegung der Krankheitsschwere wurde der Gerinnungsindex, der sich aus der Summe der Faktoren II, V und VII ergibt, sowie vergleichend die SGPT-Höchstwerte herangezogen.

Als besonders geeignet, die Thromboplastinzeit-Bestimmung nach Quick in der Routinediagnostik der akuten Hepatitis zu ersetzen, erwies sich die isolierte Faktor VII-Bestimmung. Neben der größeren Empfindlichkeit auch in leichten Hepatitisfällen zeichnete sich dieser Faktor im Vitamin K-Test durch eine geringere Synthesestimulation vor allem bei Krankheitsfällen mit cholestatischer Komponente aus und ist hierin der Thromboplastinzeit-Bestimmung in der Hepatitisdiagnostik überlegen. Weiterhin ließ sich ermitteln, daß sein Absolutwert besonders gut auf den Grad der Hepatitisschwere schließen läßt.

Als weniger geeignet, die Thromboplastinzeit-Bestimmung zu ersetzen, erwies sich das Prothrombin. Obwohl seine Bestimmung ohne zusätzlich vorangegangene Vitamin K-Zufuhr ebenfalls gut auf das Ausmaß des Leberzellschadens schließen ließ, schränkte das uneinheitliche Verhalten im Vitamin K-Test den diagnostischen Wert dieses Faktors entscheidend ein.

Faktor V, der in seiner Synthese annehmen Vitamin K unabhängig ist, wurde überwiegend nur bei schwerer Hepatitis erniedrigt gefunden. Die fehlende Synthesestörung bei leichten und mittelschweren Hepatitisfällen unterstreicht den Wert der Thromboplastinzeit- und Faktor VII-Bestimmung in solchen Krankheitsfällen.

Der Ausfall allgemeiner laborchemischer Werte wie Serumbilirubin, Albumin, Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, De-Ritis-

Quotient und alkalische Serumphosphatase ließ keinen Schluß über den Grad der Leberzellschädigung zu.

Abschließend wurden die Untersuchungsergebnisse unter Heranziehung maßgeblicher Literatur diskutiert.

7. Literaturübersicht

1. Alexander, M., H. J. Raettig: Infektionsfibel. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1968.
2. Averdunk, R., J. S. Braun: Über die Aktivität von Reagenzien zur Thromboplastinzeit-Bestimmung (Quick-Wert) verschiedener Hersteller bei Konzentrationsveränderungen einzelner Gerinnungsfaktoren. Blut XXIV, 303 (1972).
3. Babior, B.: The role of Vitamin K in clotting factor synthesis. Biochem. Biophys. Acta 123, 606 (1966).
4. Broicher, H., H. Egli, K. Kessler: Gerinnungsphysiologische Untersuchung und Leberfunktion. Dtsch. med. Wschr. 85, 350 (1960).
5. Büchner, F.: Das bioptische histologische Bild der Hepatitis epidemica. Klin. Wschr. 23, 346 (1944).
6. Büchner, F., E. Grundmann: Spezielle Pathologie I. In: H.-W. Altmann, O. Klinge: Leber. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg-Verlag 1965.
7. Colombi, A., H. Thölen, G. Engelnart, F. Duckert, Y. Hecht & F. Koller: Blutgerinnungsfaktoren als Index für den Schweregrad einer akuten Hepatitis. Schweiz. med. Wschr. 97, 1716 (1967).
8. Dam, H.: The anti-nemorrhagic vitamin of the chick. Biochem. J. 29, 1273 (1935).
9. Dam, H., F. Schonheyden, E. Tage-Hansen: Studies on the mode of action of Vitamin K. Biochem. J. 30, 1075 (1936).
10. Deinhardt, F.: Virushepatitis. Landarzt 43, 893 (1967).
11. Demling, L.: Klinische Gastroenterologie I. In: H. Wüst: Laboruntersuchungen bei Krankheiten der Leber. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1973.
12. Demling, L.: Klinische Gastroenterologie II. In: F. W. und E. Schmidt: Funktionsdiagnostik von Lebererkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1973.

13. Deutsch, E.: Blood coagulation changes in liver disease. Progr. Liver Dis. 2, 69 (1965).
14. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. Basel 1968.
15. Dodds, W. J.: Storage, release and synthesis of coagulation factors in isolated perfused organs. Am. J. Physiol. 217, 879 (1969).
16. Eisenburg, J.: Diagnostische Interpretation von Serum-Enzym-Veränderungen bei Lebererkrankungen. Fortschr. d. Med. 86, 849 (1968).
17. Englhardt, A.: Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik. Stuttgart-New York: Schattauer Verlag 1974.
18. Forell, M. M., F. Koller: Die Beurteilung der Leberfunktion durch die Bestimmung von Faktor V, Faktor VII und Prothrombin. Wirkung von Synkavit und Vitamin K₁. Münch. med. Wschr. 1, 433 (1953).
19. Germer, W. D.: Viruserkrankungen des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1954.
20. Gmyrek, D., D. Kranz, P. Klemm, W. Kunz: Quantitative Beziehungen zwischen serochemischen und histologischen Befunden bei Hepatitis infektiosa. Dtsch. med. Wschr. 94, 432 (1969).
21. Gross, R.: Blutgerinnungsfaktoren. Klin. Wschr. 37, 405 (1959).
22. Hadchouel, P., J. P. Touboul & J. Caroli: Study on the correlation between Normotest, Quick's method and specific coagulation factors in liver disease. Scand. J. Gastroent. 8, Suppl. 19, 151 (1973).
23. Hafter, E.: Praktische Gastroenterologie. In: M. Knoblauch: Erkrankungen der Leber. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1970.
24. Hegler, C., H. E. Bock: Praktikum der wichtigsten Infektionskrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1950.

25. Henning, N.: Klinische Laboratoriumsdiagnostik. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg Verlag 1966.
26. Hentschel, E.: Der Wert gerinnungsanalytischer Untersuchungen in der Verlaufsbeobachtung akuter Hepatitiden. Wien. med. Wschr. 122, 500 (1972).
27. Höring, F.O.: Klinische Infektionslehre. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1962.
28. Johnson, H.V., K. Boyd, G. Valkovich et al: Vitamin K and prothrombin activity. Fed. Proc. 29, 583 (1970).
29. Jürgens, J.: Labordiagnostik mit der Blutgerinnungsanalyse. Med. Welt 857 (1958).
30. Kalk, H.: Die Virushepatitis und ihre Folgezustände. Epidemiologie und Klinik. Helv. med. Acta 28, 382 (1961).
31. Kazmier, F.J., J.A. Spittell, E.J.W. Bowie et al: Release of Vitamin K dependent coagulation factors by isolated perfused rat liver. Am. J. Physiol. 214, 919 (1968).
32. Koller, F.: Weitere Erfahrungen mit Vitamin K: Synthetische Vitamin K-Präparate. Der Vitamin K-Test, eine Leberfunktionsprüfung. Report at the Annual Meeting of the Swiss Society of Internal Medicine of November 16./17., 1940 in Berne. Helv. med. Acta 7, 651 (1940).
33. Koller, F.: Theory and experience behind the use of coagulation test in diagnosis and prognosis of liver disease. Scand. J. Gastroent. 8, Suppl. 8, 51 (1973).
34. Kopp, J., H. Gerhartz: Die klinische Bedeutung der Blutgerinnungsanalysen für die Beurteilung von Leberkrankheiten. Arch. Klin. Med. 212, 97 (1966).
35. Kronmal, R.A.: Prolonged observations on the liver function tests in infectious hepatitis. Am. J. Gastroent. 55, 257 (1971).

36. Krugmann, S., R. Ward, J. R. Gilles: The natural history of infectious hepatitis. Am. J. Med. 32, 717 (1962).
37. Lang, W.: Möglichkeiten und Grenzen der Leberdiagnostik in der Praxis. Regensbg. ärztl. Fortbild. 15, 89 (1967).
38. Lasch, H. G., L. Roka: Über den Bildungsmechanismus der Gerinnungsfaktoren Prothrombin und Faktor VII. Klin. Wschr. 32, 460 (1954).
39. Li, L. F., R. K. Kipfer, R. E. Olson: Immunochemical measurement of Vitamin K induced biosynthesis of prothrombin in the isolated perfused rat liver. Arch. Biochem. Biophys. 137, 494 (1970).
40. Mammen, E. F.: Gerinnungsstörungen bei Lebererkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 95, 2241 (1970).
41. Marbert, R., A. Winterstein: Zur Interpretation der Thromboplastinzeit. Aus: Probleme der Blutgerinnung. Medizinische 877 (1954).
42. Martius, C.: Zur Biochemie der K Vitamine. Angew. Chem. 73, 597 (1961).
43. Müting, D., G. Mehler: Zur Epidemiologie und Klinik der akuten Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. 93, 1985 (1968).
44. Neumayr, A.: Neue diagnostische Möglichkeiten bei Erkrankungen der Leber einschließlich des Karzinoms. Wien. med. Wschr. 114, 157 (1964).
45. Neumayr, A.: Die Funktionsdiagnostik der Leberkrankheiten. Wien. med. Wschr. 119, 800 (1969).
46. Ohler, W. G. A.: Blutstillung und Blutgerinnungsstörungen. Baden-Baden: Witzstrock Verlag 1971.
47. Olson, J. P., L. L. Miller, S. B. Troup: Synthesis of clotting factors by the isolated perfused rat liver. J. Clin. Invest. 45, 690 (1966).

48. Pennock, J.F.: Occurrence of Vitamin K and related quinones. Vitam.Horm. 24,307 (1966).
49. Pennock, J.F.: The metabolic function of Vitamin K. In: H.v. Kress, K.W.Blum: Vitamine A, E und K. Klinische und physiologisch-chemische Probleme. Stuttgart-New York: Schattauer-Verlag 1969.
50. Pestalozzi, H.: Die prognostische und differentialdiagnostische Bedeutung des Vitamin K testes. Schweiz.med.Wschr. 88, 402 (1958).
51. Popper, H., F.Schaffner: Die Leber: Struktur und Funktion. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1961.
52. Ranhotra, G.S., B.C.Johnson: Vitamin K and the synthesis of factor VII-X by isolated rat liver cells. Proc.Soz.Exp. Biol.Med. 132,509 (1969).
53. Richterich, R.: Enzymdiagnostik der Leberkrankheiten. Schweiz.med.Wschr. 93,1363 (1963).
54. Roberts, H.R., A.J.Cederbaum: The liver and blood coagulation: Physiology and pathology. Gastroenterology 63,297 (1972).
55. Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag 1973.
56. Schmidt, E., F.W.Schmidt: Enzymbestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen. Enzym.biol.clin. 3,1 (1963).
57. Schmidt, F.W.: Funktionsdiagnostik von Lebererkrankungen. Internist 8,431 (1967).
58. Schön, H., H.Wüst: Untersuchungen über eine Hepatitisepidemie. Dtsch.med.Wschr. 86,282 (1961).
59. Schricker, K.Th., W.Ryba: Ikterische und anikterische Transfusionshepatitis. Fortschr.d.Med. 88,1371 (1970).
60. Smetana, H.F.: The histologic diagnosis of viral hepatitis by needle biopsy. Gastroenterology 26,12 (1954).

61. Smith, H.P., E.D. Warner, K.M. Brinknous: Prothrombin deficiency and the bleeding tendency in liver injury. J.Exp.Med. 66,801 (1957).
62. Sodomann, C.P., G.A. Martini: Klinik und Epidemiologie der Virushepatitis. Internist 14,564 (1973).
63. Spengler, G.A., G. Riva: Die Bedeutung der Serumeiweißuntersuchung in der Leberdiagnostik. Schweiz.med.Wschr. 93,1358 (1963).
64. Suttie, J.W.: Control of prothrombin and factor VII biosynthesis by Vitamin K. Arch.Biochem.Biophys. 118,166 (1967).
65. Suttie, J.W.: Control of clotting factor biosynthesis by Vitamin K. Fed.Proc. 28,1695 (1969).
66. Top, F.H., P.F. Wehrle: Communicable and infectious diseases. Saint Louis: C.V. Mosby Company 1972.
67. Wallerstedt, S., R. Olsson, J. Waldenström: The diagnostic significance of a high ASAT/ALAT ratio in patients with very high serum aminotransferase levels. Acta med.scand. 195,227 (1974).
68. Walls, W.B., M.S. Losowsky: The hemostatic defect of liver disease. Gastroenterology 60,108 (1971).
69. Weise, H.J.: Rationelle Leberdiagnostik. Fortschr.d.Med. 82,325 (1964).
70. Wepler, W., E. Wildhirt: Klinische Histopathologie der Leber. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1968.
71. Wildhirt, E.: Fortschritte der Gastroenterologie. In: N.G. Markhoff: Die Differentialdiagnose des Ikterus. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg Verlag 1960.
72. Witte, S.: Die Bedeutung der Blutgerinnungsfaktoren für die Funktionsdiagnostik der Leber. Internist 1,255 (1960).

73. Witte, S., P. Dirnberger: Methodische und klinische Untersuchungen über die isolierte Bestimmung von Gerinnungsfaktor VII und Prothrombin. Dtsch. Arch. Klin. Med. 199, 492 (1952).
74. Witte, S., P. Dirnberger: Klinische Untersuchungen über die Gerinnungsfaktoren Prothrombin, Faktor V und Faktor VII bei Lebererkrankungen und ihre Beeinflussung durch Vitamin K₁ und Synka-Vit. Klin. Wschr. 31, 781 (1953).
75. Wüst, H., H. Ewe, K. Elster, K. u. H. Schön: Vergleich von Transaminase-Aktivität im Serum und histologischen Leberbefund bei akuter und chronischer Lebererkrankung. Z. Gastr. ent. 1, 47 (1963).

Anhang

Tab.1 Mittelwerte der berücksichtigten Gerinnungsgrößen bei akuter Hepatitis unterschiedlicher Schwere gemessen am Gerinnungsindex

	TPZ	TPZ ^K	II	II ^K	VII	VII ^K
			normal			
$\bar{x}$	100	100	100	100	100	100
s	-	-	-	-	-	-
n	-	-	-	-	-	-
			leicht			
$\bar{x}$	88	95	93	90	83	91
s	11	8	14	19	17	11
n	8	8	8	8	8	8
			mittel			
$\bar{x}$	70	86	64	82	61	73
s	13	13	19	19	11	15
n	20	20	20	20	20	20
			schwer			
$\bar{x}$	40	62	30	44	27	32
s	23	3	20	16	15	14
n	3	3	3	3	3	3

Tab.2 Mittelwerte der berücksichtigten Gerinnungsgrößen bei akuter Hepatitis unterschiedlicher Schwere gemessen an der SGPT-Aktivität

	TPZ	TPZ ^K	II	II ^K	VII	VII ^K
			normal			
$\bar{x}$	100	100	100	100	100	100
s	-	-	-	-	-	-
n	-	-	-	-	-	-
			leicht			
$\bar{x}$	81	90	81	76	73	83
s	13	10	22	18	14	13
n	9	9	9	9	9	9
			mittel			
$\bar{x}$	69	82	61	67	62	68
s	21	15	23	23	23	24
n	18	18	18	18	18	18
			schwer			
$\bar{x}$	63	82	67	69	58	64
s	33	37	38	36	22	16
n	4	4	4	4	4	4

Anhang

Tab.3 Mittelwerte allgemeiner laborchemischer Angaben bei akuter Hepatitis unterschiedlicher Schwere gemessen am Gerinnungsindex

	Bili.	AP	GPT	GOT/GPT	Alb.
			normal		
$\bar{x}$	-1,1	20-50	3-12	1,0	50-64
s	-	-	-	-	-
n	-	-	-	-	-
			leicht		
$\bar{x}$	9,52	91	438	0,90	49
s	8,36	30	291	0,38	5
n	11	11	11	11	11
			mittel		
$\bar{x}$	12,55	93	694	0,98	51
s	5,94	35	275	0,44	6
n	16	16	16	16	16
			schwer		
$\bar{x}$	19,57	127	663	1,40	48
s	6,23	19	339	0,57	3
n	4	4	4	4	4
Bilirubin: mg%			GPT u. GOT: mU/ml		
Alk.Phosph.: mU/ml			Albumin: %Ges.EW		

Tab.4 Aufstellung der Korrelationskoeffizienten (r)

	Index	GPT	TPZ	II	VII	TPZ ^K	II ^K	VII ^K
TPZ	0,802	0,251	-	-	-	-	-	-
II	0,844	0,286	0,620	-	-	-	-	-
V	0,649	-	0,548	0,286	0,323	-	-	-
VII	0,817	0,229	0,700	0,576	-	-	-	-
TPZ ^K	0,679	0,134	0,689	-	-	-	-	-
II ^K	0,551	0,134	-	0,662	-	0,521	-	-
V ^K	0,555	-	-	-	-	0,651	0,269	0,302
VII ^K	0,710	0,190	-	-	0,810	0,695	0,574	-
Bili.	0,499	-	-	-	-	-	-	-
AP	0,338	-	-	-	-	-	-	-
GPT	0,337	-	-	-	-	-	-	-
GOT/GPT	0,337	-	-	-	-	-	-	-
Alb.	0,086	-	-	-	-	-	-	-

Für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Dissertation möchte ich Frau Professor Dr. med. Meta Alexander meinen besonders herzlichen Dank aussprechen.

Es sei mir an dieser Stelle auch gestattet, Herrn Professor Dr. Dr. G. Fuchs und den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Statistik und Dokumentation an der Freien Universität Berlin für die hilfreichen Ratschläge bei der Anwendung statistischer Verfahren zu danken

Am 30.9.1947 wurde ich als fünftes von acht Kindern des katholischen Arztes Dr. med. Alfons Dörre und seiner Ehefrau Marianne, geb. Heyde, in Osnabrück geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule von 1954 bis 1959 in Bad Pyrmont und des Gymnasiums von 1959 bis 1967 in Vechta, Bad Pyrmont und Hameln leistete ich den 18-monatigen Pflichtwehrdienst ab.

Zum Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin, wo ich am 4.2.1976 das Staatsexamen bestand.

Nach meiner Tätigkeit als Medizinalassistent vom 1.5.1976 bis zum 31.5.1977 in Berlin und Alfeld/Leine wurde mir am 1.6.1977 die Approbation als Arzt erteilt.

